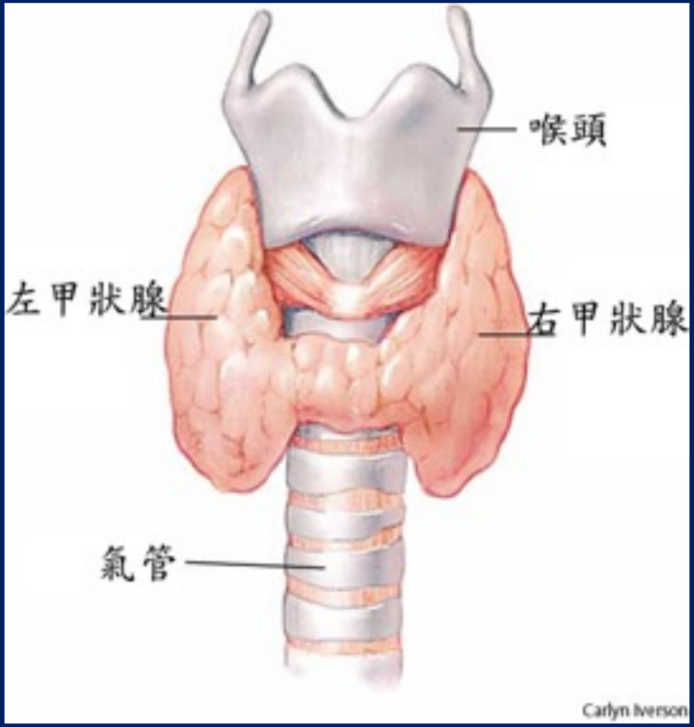
第38章 THYROID & ANTITHYROID DRUGS



Thyroid Physiology

1. 正常甲狀腺分泌足量的甲狀腺激素

·T_3: triiodothyronine

·T_4: tetraiodothyronine (Thyroxine)

以維持正常生長及發育、體溫、能量水準。

·.

Thyroid Physiology

·calcitonin (降鈣素) :

- second type of thyroid hormone→調節Ca^{++}代謝。
- 由甲狀腺parafolicular cell分泌，
  臨床上所使用者為鮭魚Salmon calcitonin，
  使用於血鈣過高者
- 因本品作用於胃、腎使血中鈣↓
- 又能增加礦物質在骨骼中的儲存，抑制破骨細胞的蝕骨作用。∴可用於骨質疏鬆。

Thyroid Physiology

2.Iodide Metabolism

* iodide (I):

·from food,water,or medication

·經由腸胃道吸收

·成人:intake 150 μg/day (200 μg/day pregnancy)

·每天從甲狀腺移走約75 mcg用於hormone合成，

及從尿排泄以保持平衡。

·如iodide 攝入增加，則thyroid uptake iodine 則減

少 。

3. Biosynthesis of Thyroid Hormone

A.Iodide Trapping:

·iodide進入甲狀腺，必須cAMP始能帶入cell內。

·會被下列 anion 抑制:SCN^-, NO_3^-, ClO_4^-, TcO_4^-(過鎝酸)

B.Iodide Organification

$$I^- \xrightarrow{\text{peroxidase}} \text{iodine } I_2^0$$

I_2與Tyrosine結合 → 形成 MIT 及 DIT

·coupling: DIT + DIT →T_4

MIT + DIT →T_3

·MIT: monoiodotyrosine, DIT: diiodotyrosine

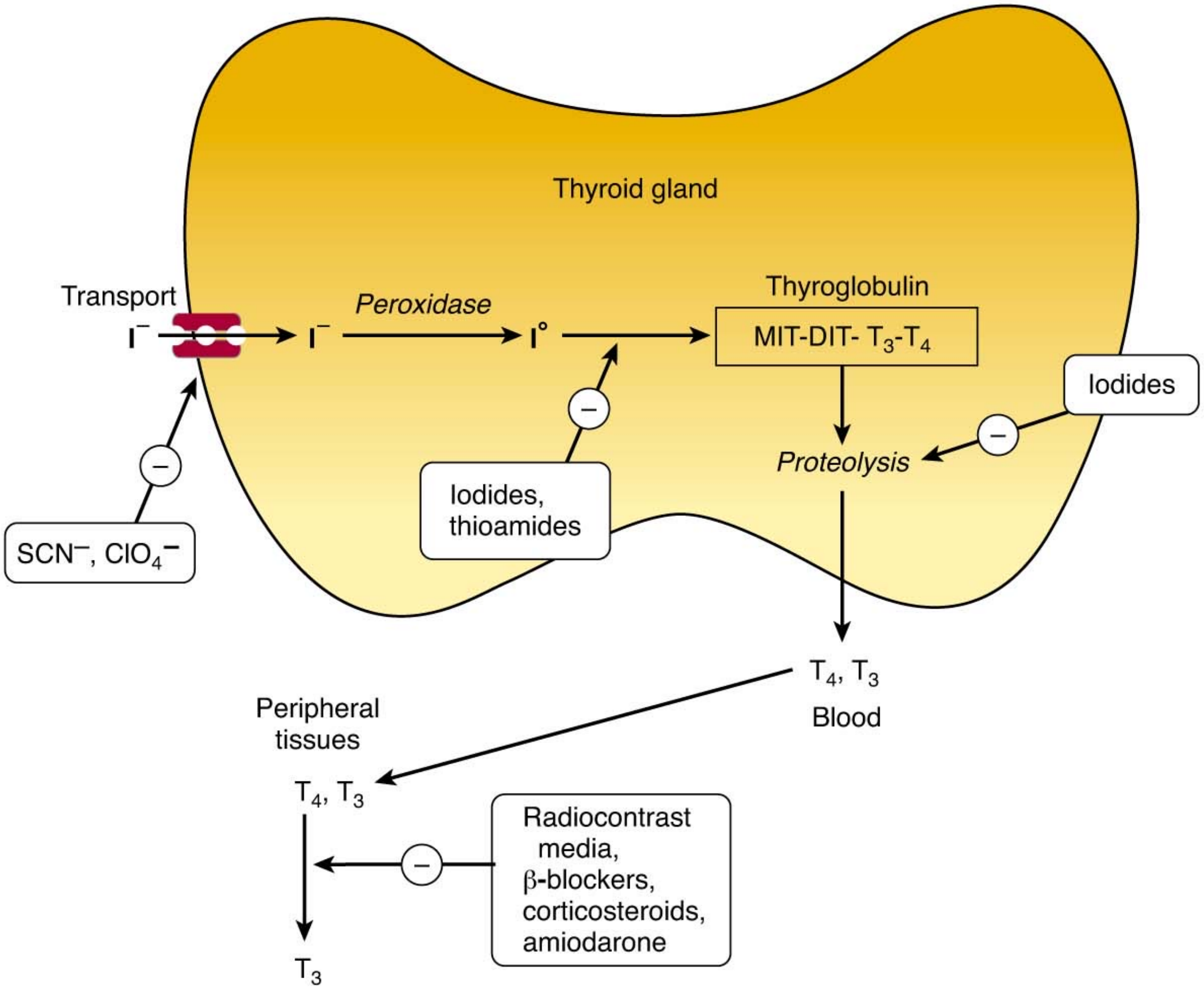


FIGURE 38–1 Biosynthesis of thyroid hormones. The sites of action of various drugs that interfere with thyroid hormone biosynthesis are shown.

4. Transport of Thyroid Hormones

T_4，T_3與蛋白結合(可逆性)

為 thyroxine-binding globulin (TBG)

大概T_4 0.04% 為free form

T_3 0.4% 為free form

5.甲狀腺激素的生理作用

(a)促進細胞的耗氧

(b)產熱作用，cardiac rate↑

刺激BMR (basal metabolic rate).

(c)T_4為生長所必需

(d)如BMR↑，人有耗損之感，疲憊。

(e)glomerular filtration ↑

6.甲狀腺激素在周邊的Metabolism

$$T_4 \xrightarrow{\text{deiodination}} T_3$$ (T_3強度比T_4大3-4倍)

rT_3無活性

Thyroxine (T_4)在體內會被代謝為不具有活性的reverse Triiodothyroxine (rT_3)

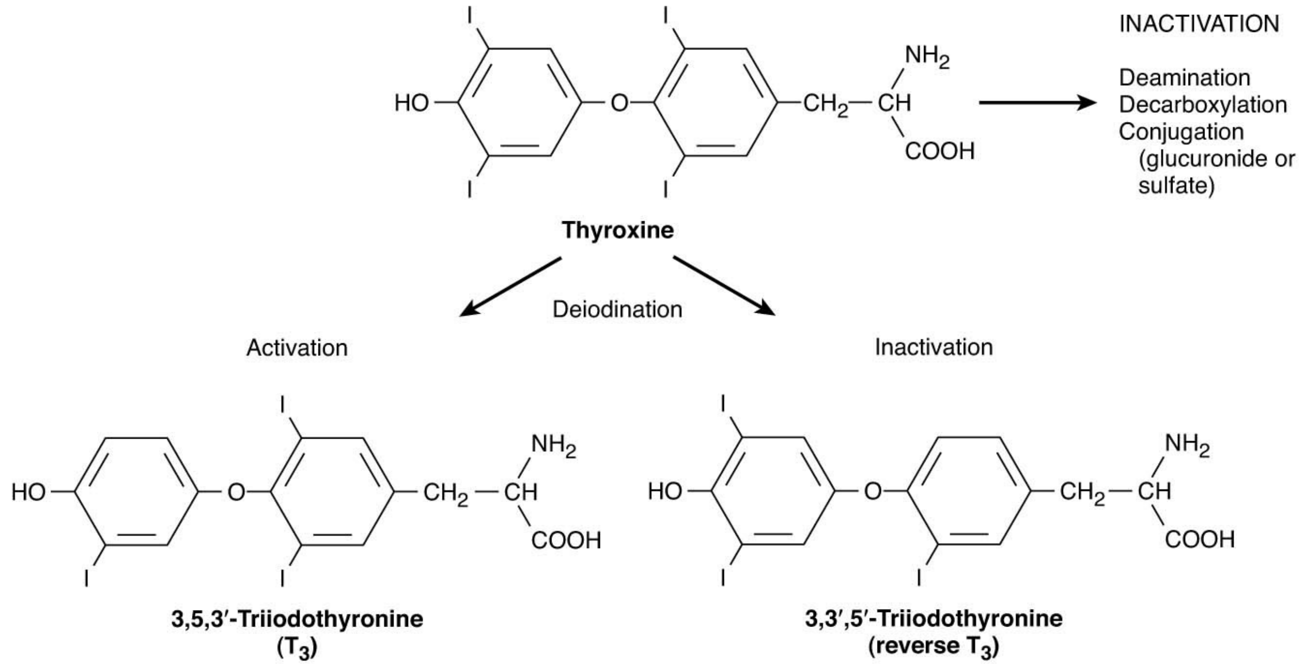


FIGURE 38–2 Peripheral metabolism of thyroxine. (Modified and reproduced, with permission from Gardner DG, Shoback D [editors]: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*, 8th ed. McGraw-Hill, 2007.)

7. Evaluation of Thyroid Function

A. Thyroid-Pituitary Relationships

(1) 下視丘TRH→刺激腦下垂體TSH release

(2) somatostatin, DA, corticoid抑制

(3) TSH刺激T_3, T_4合成及釋放;但迴饋抑制 TRH,TSH合成及release

(4)少量iodide為合成甲狀腺素所必須，但大量會抑制T_3, T_4之production及release

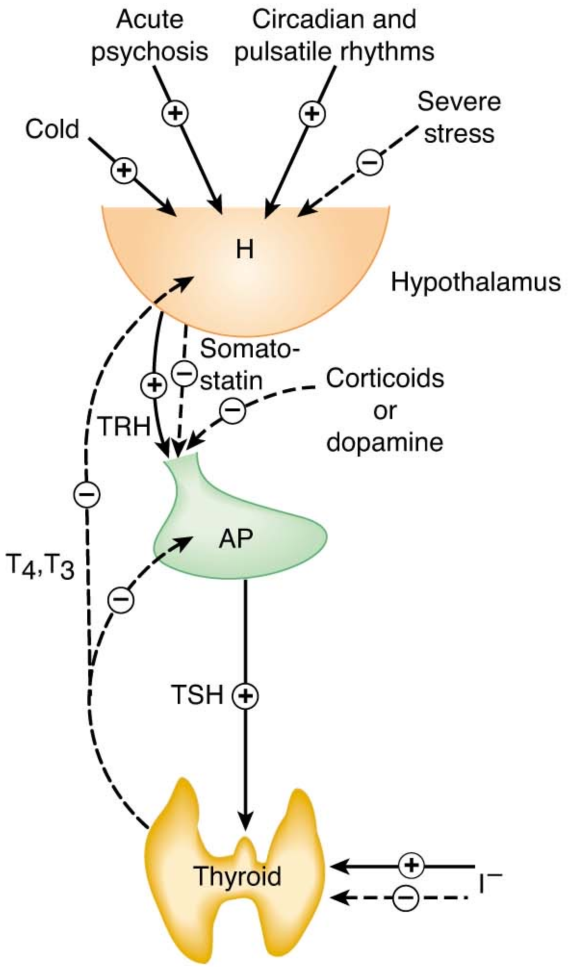
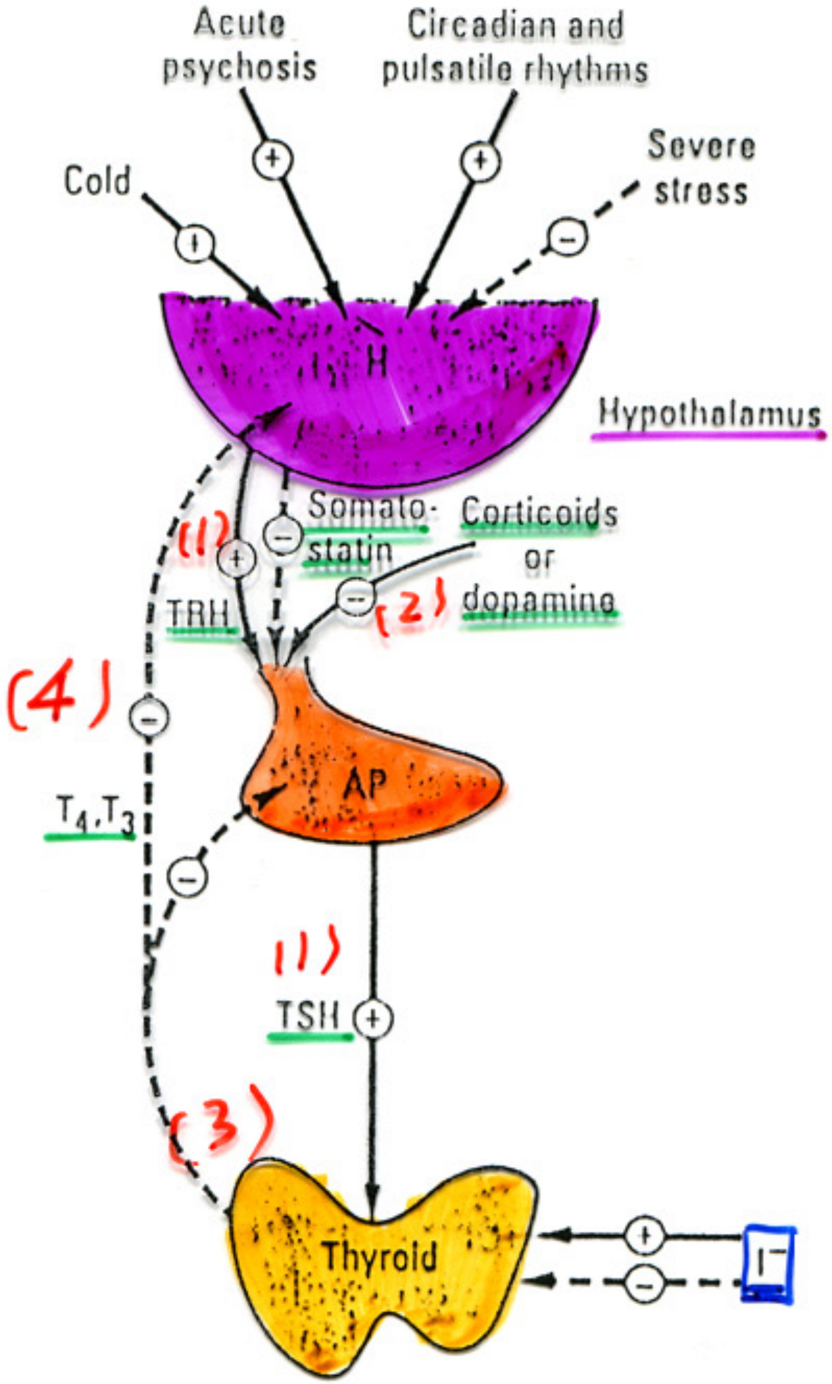


FIGURE 38–3 The hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Acute psychosis or prolonged exposure to cold may activate the axis. Hypothalamic thyroid-releasing hormone (TRH) stimulates pituitary thyroid-stimulating hormone (TSH) release, while somatostatin and dopamine inhibit it. TSH stimulates T_4 and T_3 synthesis and release from the thyroid, and they in turn inhibit both TRH and TSH synthesis and release. Small amounts of iodide are necessary for hormone production, but large amounts inhibit T_3 and T_4 production and release. Solid arrows, stimulatory influence; dashed arrows, inhibitory influence. H, hypothalamus, AP, anterior pituitary.



(1) 下視丘TRH→刺激腦下垂體TSH release

(2) Somatostatin, DA, corticoid抑制

(3) TSH刺激T_4 T_3 合成及釋放；但迴饋抑制 TRH, TSH合成及release

(4) 少量iodide為合成甲狀腺素所必須,但大量會抑制T_4 T_3之production及release

B. Autoregulation of the Thyroid Gland:

·large doses iodine →inhibit iodide organification (Wolff-Chaikoff block)

·Hashimoto's thyroiditis

→inhibit thyroid hormone synthesis

(FT_4↓ TSH↑為primary hypothyroidism)

→hypothyroidism

·Hyperthyroidism (loss of the Wolff-Chaikoff block).

C. Abnormal Thyroid Stimulators:

Graves'Disease:

→lymphocytes分泌TSH receptor-stimulating antibody (TSH-R Ab[stim]); thyroid-stimulating immunoglobulin (TSIg)

→TSIg會鍵結在TSH receptor site,作用與TSH 同，但作用時間較長→hyperthyroidism

註： Grave's disease：

活化甲狀腺TSH receptor，

刺激thyroid hormone合成、釋放→hyperthyroidism

8. Thyroid Function Tests:

NAME	正常值	甲狀腺過低	過高
Total T_4 by RIA	4.8-10.4 µg/dl	Low	High
Total T_3 by RIA	79-149 ng/dl	正常 or Low	High
FT_4	0.7-1.86 ng/dl	Low	High
FT_3	145-348 pg/dl	Low	High
TSH	0.4-4 µU/ml	High	Low
^{123}I uptake at 24hr	5-35%	Low	High

I. BASIC PHARMACOLOGY OF THYROID & ANTITHYROID DRUGS

一、Thyroid Hormone

- Chemistry

·天然是levo(L)isomers } of thyroxine
合成是dextro(D)isomers } of thyroxine

·dextrothyroxine生物活性大約是左旋isomer 之4%而已。

Table 38-1.

TABLE 38–1 Summary of thyroid hormone kinetics.

Variable	T_4	T_3
Volume of distribution	10 L	40 L
Extrathyroidal pool	800 mcg	54 mcg
Daily production	75 mcg	25 mcg
Fractional turnover per day	10%	60%
Metabolic clearance per day	1.1 L	24 L
Half-life (biologic)	7 days	1 day
Serum levels		
Total	4.8–10.4 mcg/dL	79–149 ng/dL
	(62–134 nmol/L)	(1.2–2.3 nmol/L)
Free	0.7–1.86 ng/dL	145–348 pg/dL
	(9–24 pmol/L)	(2.2–5.4 pmol/L)
Amount bound	99.96%	99.6%
Biologic potency	1	4
Oral absorption	80%	95%

Mechanism of Action

1.Thyroid Hormone之作用機轉，如下3個Site

(1) 在cell membrane 上之receptor protein

T_3 與receptor 結合，增加amino acid、glucose進入cell

T_3 另外亦進入cell 以diffusion方式

(2) T_3 與cytosol-binding protein (CBP)結合以維持FT_3之平衡

(3) FT_3在mitochondrial membrane上receptor結合;或在核染質

(nuclear chromation)上receptor 結合。

*** bind to receptors in mitochondrial membrane**

→direct: 參與energy metabolism regulation

→indirect: 促使protein synthesis

*** bind to receptor in the nuclear chromatin**

→↑RNA polymerase activity and DNA transcription

→↑mRNA synthesis

→↑protein synthesis

Mechanism of Action

2. Thyroid hormones

→sti. membrane Na^+/K^+ ATPase

→↑Na^+ and K^+ transport (sodium pump)

↑oxygen utilization

(1) T_3在cell surface 與 Receptor 結合

(2) 促使Amino acid, glucose uptake 進入細胞內

(3) T_3與CBP作用 亦與Mitochondria上receptor結合

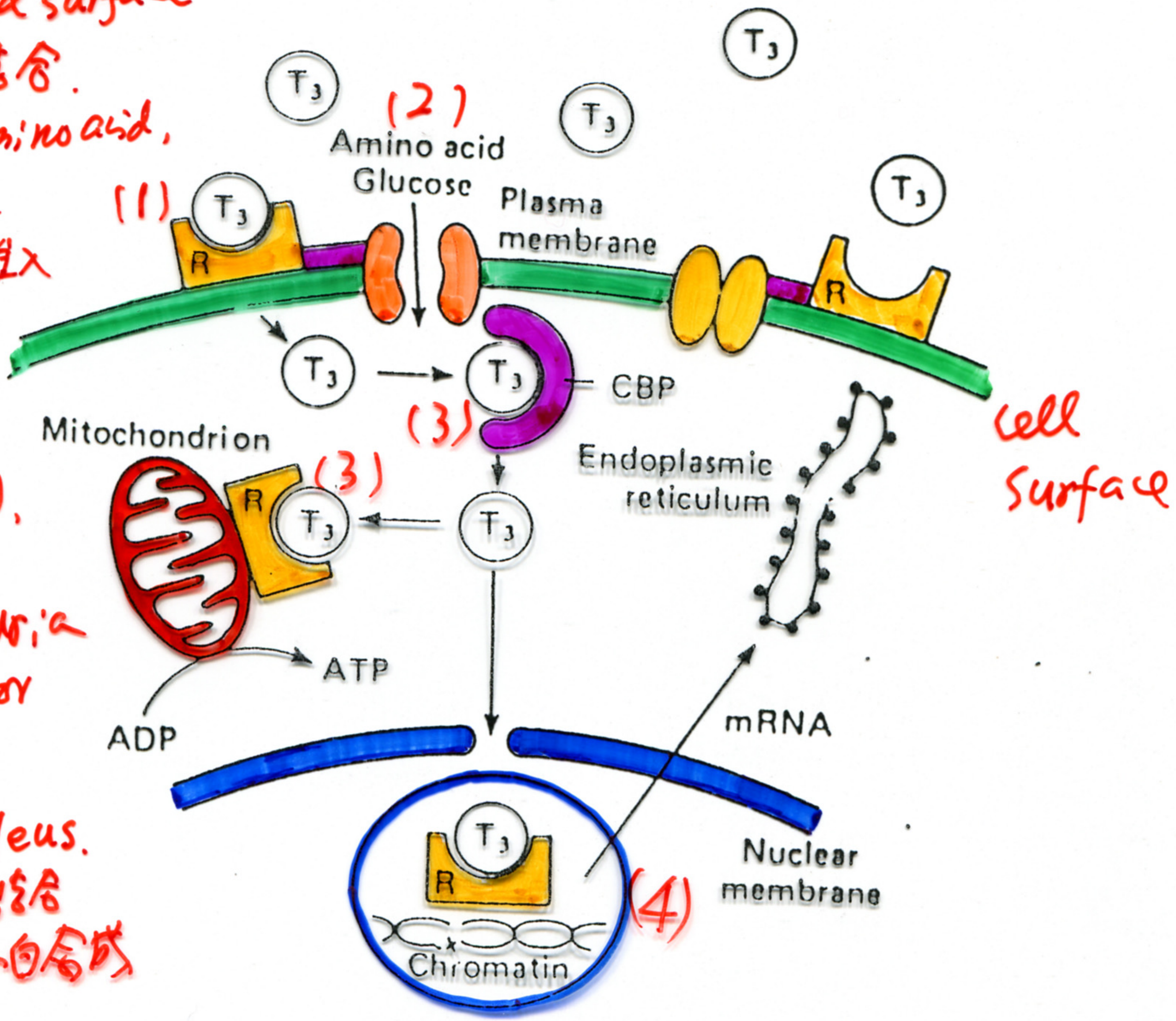
(4) In Nucleus T_3與Receptor結合→新蛋白合成

(1) T3 在 cell surface 与 R 結合.

(2) 促使 Amino acid, glucore uptake 進入 細胞內

(3) T3 与 CBP 作用, 亦与 Mitochondria 上 receptor 結合

(4) In Nucleus. T3 与 R 結合 → 新蛋白合成



II. HYPOTHYROIDISM

→甲狀腺低能症是Thyroid Hormone 不足

■ **臨床特徵:**

粘液水腫 myxedema。

皮膚: 灰白、冷，掉髮，手、腳、面、肥滿 puffy。

C.V.S: 血管阻力↓，H.R.↓，PR↑，T wave 平坦。

呼吸: CO_2 retention。

CNS: 昏睡lethargy。

小孩: 侏儒 dwarfism。

II.HYPOTHYROIDISM

→甲狀腺低能症是Thyroid Hormone 不足

■ **分類:**

A. Primary

1.自發性甲狀腺機能↓

idiopathic 甲狀腺機能↓

2.Chronic autoimmune thyroiditis

(Hashimoto's thyroiditis)

3.Radiation damage caused by I^{131}

4.Subtotal thyroidectomy (摘除)

5.Thyroid dysgenesis 發育不良

B. Secondary (Pituitary)

TSH 分泌不足，由於

1. pituitary tumor

2. Postpartum infarction (分娩後栓塞)

C. Tertiary

TRH 分泌不足

TABLE 38–5 Etiology and pathogenesis of hypothyroidism.

Cause	Pathogenesis	Goiter	Degree of Hypothyroidism
Hashimoto's thyroiditis	Autoimmune destruction of thyroid	Present early, absent later	Mild to severe
Drug-induced[1]	Blocked hormone formation[2]	Present	Mild to moderate
Dyshormonogenesis	Impaired synthesis of T_4 due to enzyme deficiency	Present	Mild to severe
Radiation, ^{131}I, x-ray, thyroidectomy	Destruction or removal of gland	Absent	Severe
Congenital (cretinism)	Athyreosis or ectopic thyroid, iodine deficiency; TSH receptor-blocking antibodies	Absent or present	Severe
Secondary (TSH deficit)	Pituitary or hypothalamic disease	Absent	Mild

[1]Iodides, lithium, fluoride, thioamides, aminosalicylic acid, phenylbutazone, amiodarone, perchlorate, ethionamide, thiocyanate, cytokines (interferons, interleukins), bexarotene, etc.

[2]See Table 38–3 for specific pathogenesis.

■ 甲狀腺機能過低之診斷:

- FT4↓、Serum TSH ↑
- 給TRH: Primary TSH↑

  Second TSH 不上升

  Tertiary TSH 上升一些

治療:

A. Levothyroxine (T_4)被廣泛使用

0.0125~0.025 mg /day, for 2 week

$t_{1/2}$=7天

·Nature: levo isomer

·合成: dextro isomer (thyroxine,dextrothyroxine)

僅為1-form之4%強度

B. Triiodothyronine (T_3)較貴，很難調節，主要用於不能將T_4轉變成T_3者

C. Liotrix (為T_3和T_4混合物)較貴，沒有比單獨使用T_4有臨床上之優點。

D. Thyroid desiccated (animal origin)

- **Pharmacokinetics:**

  L-thyroxine 口服吸收35-65% (一般65-85%), T_3 則完全吸收

- **Levothyroxine之毒性:長期慢性服用 或overdose**

  小孩出現: restlessness，insomnia，加速骨生長。

  成人出現: nervousness，heat intolerance，會偶而心悸，

  體重loss。

【NOTE】: Thyroxine 之正常值:

T_4: 4.8~10.4 mcg/dL

T_3: 79-149 ng/dL

■ 治療Hypothyroidism 之特殊問題

A. Myxedema & Coronary Artery Disease:

粘液水腫常發於年老者，常伴隨冠動脈疾病，有心絞痛，心肌梗塞。

B. Myxedema Coma

1. 發生於甲狀腺機能低症未治療末期常伴隨:

虛弱、Stupor昏迷、Hyppothermia、Hypoventilation、Hypoglycemia、Hyponatremia、water-intoxication、shock、death。

2. 發生粘液水腫coma之病理，三要點:

(a) CO_2 retention，缺氧，降低呼吸中樞之敏感度。

(b) 血鈉↓，造成體液，電解質之不平衡。

(c) 顯著血鈉降低，體溫低24℃ (75℉)。

■ 治療Hypothyroidism 之特殊問題

B. Myxedema Coma

3. 治療時趕快給人工呼吸器，

   I.V. 應避免給大量water

   I.V. L-thyroxine 300~400μg(初量)

   50 μg(每天維持劑量)

C. Hypothyroidism & Pregnancy:

(a) 甲狀腺機能過低症婦女，常有不排卵 (anovulatory cycles), 因此有不孕 (infertile),直到甲狀腺官能正常 (euthyroid state), 因此有使用甲狀腺激素治療不孕症。

(b) 懷孕時有甲狀腺機能↓，應每天維持給 thyroxine。

III.HYPERTHYROIDISM

一、Graves' disease 格雷夫氏病

■ **病理:** 因Autoimmune disorder 產生

A. 由於缺乏Suppressor T lymphocytes 及 helper T lymphocytes

∴→ stimulate B lymphocytes

→ 合成甲狀腺抗原之抗體

B. 此抗體 (thyroid-stimulating immunoglobulin，TSIg) 在甲狀腺細胞膜上直接against 抗TSH receptor

→因此刺激thyroid cell (含碘食物長期吃、大量吃)

→刺激thyroid hormone合成、釋放

→hyperthyroidism

- **診斷:** (Hyperthyroidism)

  T_3，T_4，R T_3U(Resin T_3 uptake)，FT_4

  FT_4I (free thyroxine index) 皆↑。

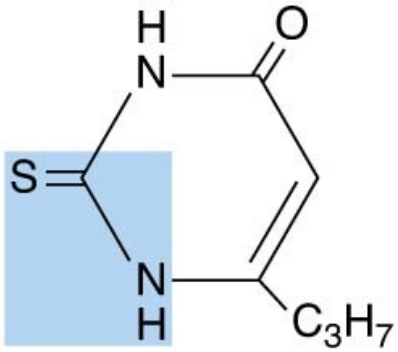
- **Antithyroid Drug Therapy**

  A. 常用藥為propylthiouracil (PTU)

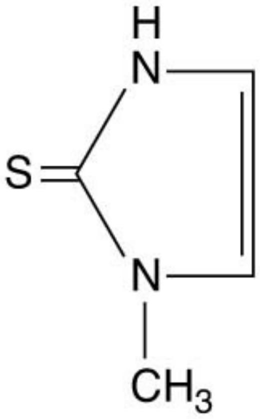
  100~150 mg 每6小時 for 4-8週

  50~150 mg 每天維持量

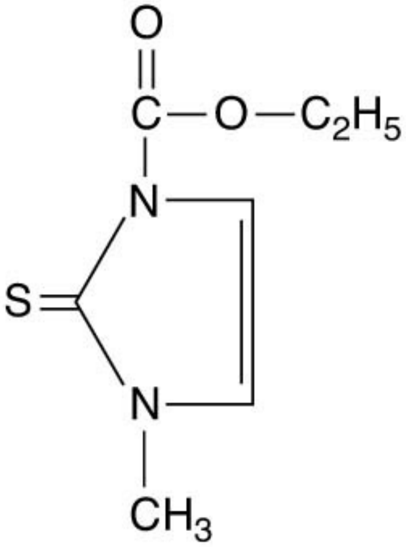
  - methimazole:比PTU強10倍，duration 亦較長
  - Carbimazole:在體內會轉變成 methimazole



Propylthiouracil



Methimazole



Carbimazole

FIGURE 38–5 Structure of thioamides. The thiocarbamide moiety is shaded in color.

■ Antithyroid Drug Therapy

A.常用藥為propylthiouracil, methimazole

◆ Thionamides 之作用機轉:

即阻止甲狀腺素之合成，由於

(i) 抑制thyroid peroxidase-catalyzed reaction，

而block iodine organification。

(即阻斷Iodide之酵素氧化作用peroxidase, 使阻斷

Iodotyrosin之coupling, 不能形成DIT)

阻止T_4 convert to T_3 (即降低血清中T_3↓)

(ii)不能阻斷iodide uptake 進入cell內。

- 副作用:

輕微: rash

嚴重者: 有粒性白血球缺乏 agranulocytosis

(咽痛sore throat，fever)應馬上停藥。

methimazole會通過胎盤，應避免使用於孕婦。

B. Anion Inhibitors

pot. perchlorate $KCLO_4$，SCN-，過鎝酸TcO_4 (pertechnetate)

抑制iodide進入gland。

∵必須克服大量iodide

∴療效不能預期, 且毒性大

fatal aplastic anemia 致死，不用於臨床。

C. Iodide

·抑制adenylate cyclase

∴抑制iodine organification

·又抑制hormone release

∴能減低甲狀腺之size

→每天6 mg, 服藥2-7天便可改善甲狀腺風暴Thyroid storm

甲狀腺風暴為甲狀腺機能亢進症最嚴重急性併發症。
臨床症狀：出現高燒（38- 40℃），心博過速（140次/分以上）、心律不整、心衰竭、昏迷

·臨床上用iodide 治療會增加iodine之store，

會延長PTU治療之Onset。

∴要PTU產生onset後再給予 iodide。

·很少單獨使用。

·毒性: iodism、acneiform rash (粉刺)、唾腺腫大、粘膜破。

D. Iodinated Contrast Agent

Ipodate, Isopanoic acid.

FDA 未許可，快速抑制 T_4轉換成T_3。

(在肝、腎、腦下垂體、腦部)

0.5~1 g/天，T_3可回復至正常值，本品毒性不大。

E. Thyroidectomy

先使用抗甲狀腺藥，使甲狀腺官能正常(6週)，

通常給KI飽和液，5滴每天2次，再手術。

Lugol's solution : pot. Iodide和iodine飽和液

抑制thyroid hormone之合成、釋放，

減小size及減少微血管增生，

開刀前7-10天服用。

註：如完全切除甲狀腺會造成甲狀腺素、副甲狀腺素及降鈣素(calcitonin)缺乏。

F. Radioactive Iodine

21歲以上可使用I^{131}(無心臟病者才可使用)每g甲狀腺重給

I^{131} 120 μCi/g：抑制throid activity

不能併用KI, 約80% patients會發生機能過低症，應停用，

以L-thyroxine 0.1~0.5 mg/天，口服，取代。

G. Adjuncts to Antithyroid Therapy

(抗甲狀腺治療的輔助):

(i) propranolol 10-40 mg 口服每 6 hrs

可控制心跳，高血壓，心房顫動 (atrial fibrillation)。

(ii) 維他命

(iii) Barbiturate可加速T_4分解，可降低T_4level，

及鎮靜作用。

(iv) glucocorticoids抑制甲狀腺之合成。

【NOTE】：

(i) Goiter (甲狀腺腫大)：enlargement of the gland.

(ii) Thyrotoxicosis (甲狀腺毒症)= hyperthyroidism (oversupply of thyroid hormone)

註：Amiodarone是治療ventricular arrhythmia (心室顫動)

因其抑制末梢T4轉換→T3。

且含有inorganic iodine，

因此會發生hypothyroidism或hyperthyroidism，

故應注意其毒性。

二、Toxic Uninodular Goiter & Toxic Multinodular Goiter ：

1. 老婦女之甲狀腺機能亢進症常為中毒性單結狀甲狀腺腫，FT_4中等高或有時正常；但T_3 by RIA是顯著上升。
2. 只係單毒性腺瘤(single toxic adenoma)，用外科切除或於射碘療法。
3. 中毒性多結狀甲狀腺腫，為large goiter，外科切除後，用PTU。

三、Subacute Thyroiditis 亞急性甲狀腺炎

- 因viral infecion 而發生甲狀腺炎，常使用支持療法。
- 即propranolol for tachycardia,　aspirin for control local pain & fever。

四、Special Problems:

※ **Thyroid Storm 即**

甲狀腺亢進之symptom 突然加劇有

Fever,flushing, sweating, B.P.↑

tachycardia, atrial fibrillation, heart failure, high pulse pressure,

agitation, restlessness, delirium, coma, 嘔吐，腹瀉.

heart failure, shock→death

四、Special Problems:

■ 治療(Thyroid storm) :

A. Propranolol 1-2 mg I.V. 或40-80 mg P.O. q6h.

控制CV (tachycardia)

·氣喘HF 不能用propranolol時，即用以下藥物：

reserpine 1 mg I.M.or I.V.，

或guanethidine 1-2 mg/kg p.o.分次使用，

diltiazem 90-120 mg，po，qid 可控制血壓。

B. Sod.iodide 1g I.V.在24hr內打完，

飽和KI 10滴口服，或

Sod.ipodate 1g 每天，

可抑制甲狀腺激素之分泌。

C. 阻止荷爾蒙生合成:

·服用PTU 250 mg 每 6hr.

常用量 100~150 mg 每 6hr

每天維持量 50~150 mg

·如不能口服，即以methimazole I.V. 25mg q6hr.

D.Hydrocortisone 50mg I.V.q.6hr.

以防shock 及阻止T_4轉換成T_3

E.藥物無法控制時:

·血漿減除術(plasmapheresis)

·腹膜透析(peritoneal dialysis)

■臨床問題

1. Ophthalmopathy 眼病

嚴重性眼病很少，處理方法:

(i)甲狀腺疾病治療:外科切除或 I^{131} 治療。

(ii)局部治療:

(1)抬高頭部:減少眶骨膜(periorbital)水腫。

(2)人為流淚:減緩角膜乾燥。

(iii)急性發炎:用prednisone 60-100 mg/day，口服。

2. Thyrotoxicosis Drug Pregnancy

(a)假如懷孕時有thyrotoxicosis，應避免使用放射性碘，

因I^{131}會通過胎盤傷害胎兒甲狀腺。

(b)可使用PTU，劑量減低(會造成畸型)(dl-THP)。

■ 臨床問題

3. Nontoxic Goiter

(a)甲狀腺增大，不是由於甲狀腺激素分泌過多，而是由於甲狀腺激素分泌不足，引起TSH stimulation 所造成。

(b)其原因是缺碘

∴服用150~300μg iodide 每天

(c)在美國是由於:

Hashimoto’s thyroiditis (FT_4↓，TSH↑)

(chronic autoimmune thyroiditis)

屬於Primary hypothyroidism

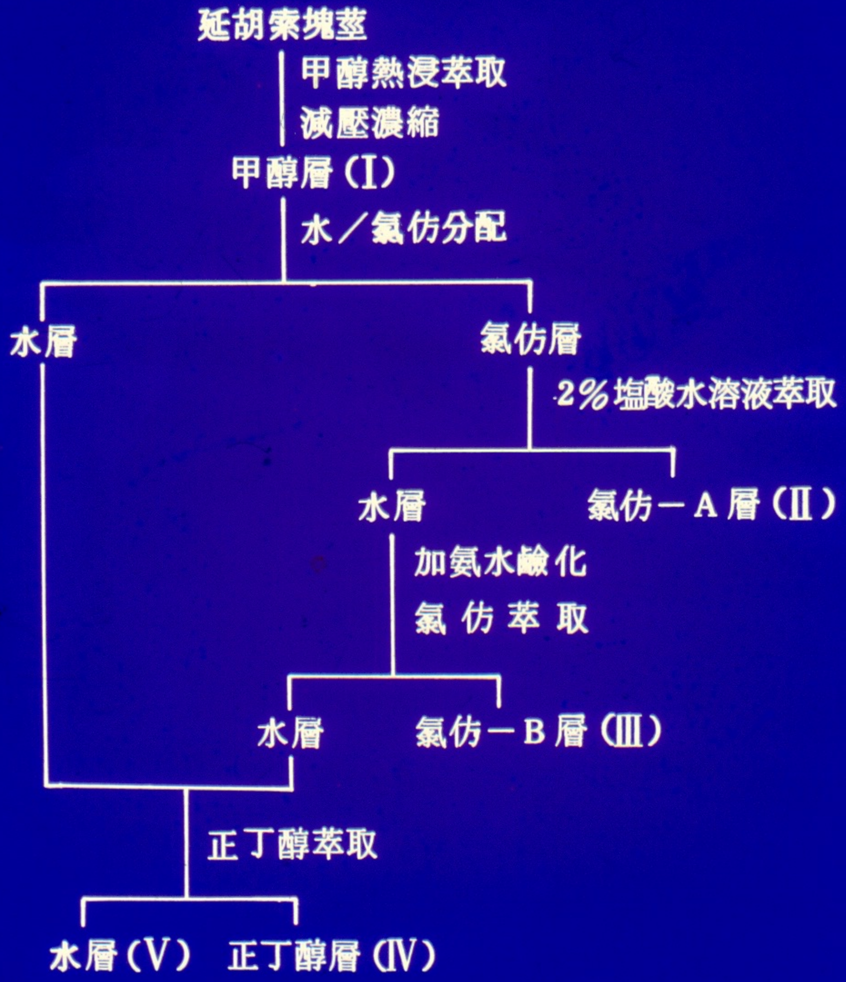
可以給thyroxine 0.15~0.2 mg/day，以抑制TSH

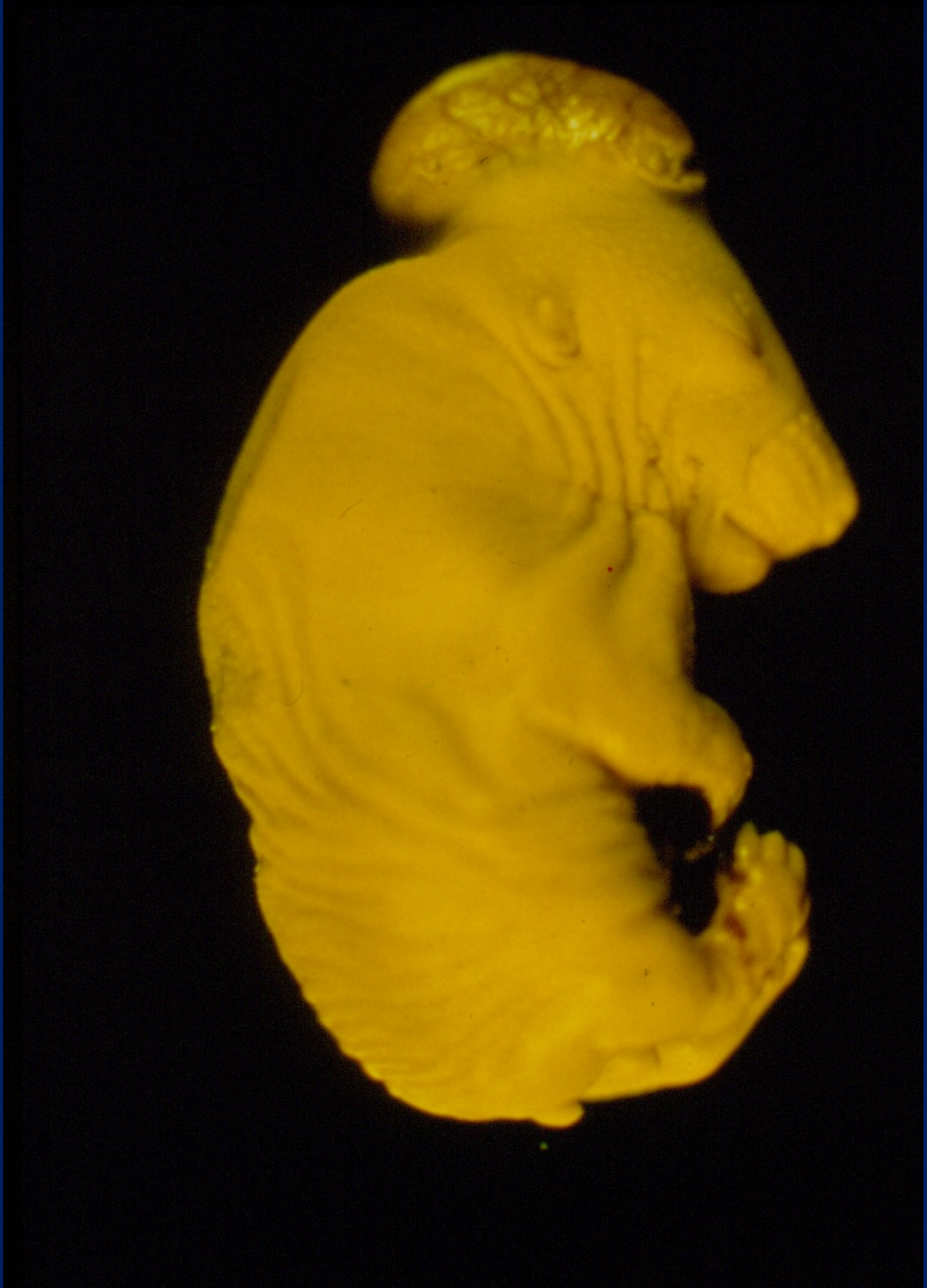
延胡索對於大白鼠甲狀腺機能之影響

Effect of Corydalis yanhusuo on Throid Function in Rats

謝明村 · 吳龍源 · 蔡輝彥 · 林仁壽
賴貞秀*· 黃克峰*
中國醫藥學院 · 中國藥學研究所
*靜宜女子大學 · 應用化學研究所

延胡索塊莖萃取之流程圖





- 延胡索抗甲狀腺功能過高症獲得

  中華民國、美國、日本專利。